

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

295

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Guy MAROS

Né le 19 Août 1913, à PLOUMILLIAU (Côtes-du-Nord)

Contribution à l'étude
des méthodes quantitatives de BRINDEAU
et H. et M. HINGLAIS dans la môle
hydatiforme et le chorio-épithéliome

Président : M. JEANNIN, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Guy MAROS

Né le 19 Août 1913, à PLOUMILLIAU (Côtes-du-Nord)

Contribution à l'étude
des méthodes quantitatives de BRINDEAU
et H. et M. HINGLAIS dans la môle
hydatiforme et le chorio-épithéliome

Président : M. JEANNIN, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		LEROUX.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée		LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie		FIESSINGER.
Clinique médicale		CHIRAY.
		LOEPER.
		CARNOT.
		Marcel LABBE
		CLERC.
		LEREBoullet
		NOBECOURT.
		H. CLAUDE.
		GOUGEROT.
		GUILLAIN.
		LEMIERRE.
		CUNEO.
		GOSSET.
		GREGOIRE.
		LENORMANT.
		TERRIEN.
		MARION.
		LEVY-SOLAL.
		COUVELAIRE.
		JEANNIN.
		MOQUOT.
		OMBREDANNE
		RATHERY.
		LEMAITRE.
		Pierre DUVAL
		VILLARET.
		BEZANÇON.
		MATHIEU.
		LAUBRY.
		CROUZON.
		HOVELACQUE
		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.
Professeurs sans chaire		

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES ..
BENARD Henri.	Pathologie médicale.	GAYET
BERNARD EL.	Pathologie médicale.	DE GENNES ...
BESANÇON (J.).	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	JOANNON
DOGNON	Physique.	LACOMME
FUNCK		LANTUEIOL ..
ERENTANO ...	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.
FEY	Urologie.	LAVIER
GAILLARD	Parasitologie.	LELCNG
GASTINEL	Bactériologie.	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
NOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CPABROL ...	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-	
RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCC	
CADENAT ...	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma profonde
reconnaissance pour tous les sacrifices
qu'elle a consentis au cours de mes
années d'études.

AUX MIENS

A MON AMI HENRI GOUMOT

Interne des Hôpitaux de Rennes

En témoignage de ma sincère amitié.

A MES AMIS

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde
affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE GAL LA SALLE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé au cours de nos années d'internat à la Maternité de Rennes.

Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUIS

Directeur de l'Ecole de Médecine de Rennes

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

Commandeur de la Légion d'Honneur

Dont nous avons été l'interne dans son service de chirurgie et à la clinique Saint-Vincent.

En remerciement des conseils éclairés qu'il nous a toujours prodigués avec la plus grande bienveillance.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALPHONSE PELLÉ

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

Qui a bien voulu nous accueillir comme interne dans son service au cours de notre première année d'internat.

Témoignage de notre profonde gratitude.

A MADAME CHEVREL-BODIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRAULT

**A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
DE RENNES**

Contribution à l'étude des méthodes quantitatives
de BRINDEAU et H. et M. HINGLAIS
dans la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome

INTRODUCTION

La valeur et l'intérêt des méthodes qualitatives du diagnostic biologique de la grossesse (Réaction de ASCHHEIM et ZONDECK et ses variantes) ne sont plus à démontrer. Cependant dans certaines circonstances pathologiques prenant naissance au cours de la grossesse, ces techniques qualitatives présentent des défaillances et quelques insuffisances.

Lorsque le praticien demande au laboratoire la confirmation d'un diagnostic de grossesse, les méthodes qualitatives (toutes causes d'erreurs mises à part) suffisent, mais elles apportent la même réponse positive en cas de môle hydatiforme, en cas de chorio-épithéliome et en cas de grossesse normale en évolution.

Ainsi la recherche qualitative de l'hormone gonadotrope excellente quand il s'agit de poser uniquement un diagnostic de grossesse normale est incomplète le plus souvent pour diagnostiquer une môle vésiculaire et est incapable après une interruption de grossesse de fixer le début d'un chorio-épithéliome.

Or, en admettant avec la plupart des auteurs que le placenta est l'organe producteur de la plus grande partie de l'hormone à action gonadotrope qui apparaît dans l'organisme de la femme enceinte, BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS sont arrivés à la suite de leurs travaux aux conclusions suivantes :

« Il existe une relation remarquablement constante entre le niveau de la sécrétion hormonale dans le sang et dans les urines et la vitalité des éléments syncytiaux du placenta.

Cette relation est assez régulière pour que l'on puisse au point de vue pratique considérer le taux de l'hormone gonadotrope dans le sang comme le témoin apparent et mesurable de l'activité de l'organe placentaire ».

Ces conclusions impliquent un certain nombre de conséquences pratiques présentant un réel intérêt : le titrage hormonal image de la vitalité du revêtement chorial, permet d'obtenir à tout moment de la grossesse un renseignement précis sur les conditions de l'œuf fixé sur l'utérus.

Ainsi l'étude biologique complète de l'état gravidique comporte actuellement deux temps :

1° Le diagnostic biologique de la grossesse (Réaction d'ASCHHEIM, ZONDECK et ses variantes) qui répond pratiquement à la question suivante :

Y a-t-il du tissu placentaire actif dans l'organisme examiné ?

2° Le séro titrage hormonal qui permet le diagnostic différentiel des circonstances diverses confondues

dans une même réponse positive par les réactions qualitatives.

Dans les circonstances normales où il suffit simplement de savoir si la femme est enceinte ou non, les méthodes qualitatives suffisent.

Dans les circonstances pathologiques la réaction quantitative peut intervenir avec succès et compléter des réactions qualitatives positives.

Au cours de ce travail nous étudierons successivement :

1° L'historique des méthodes qualitatives et quantitatives du diagnostic biologique de la grossesse.

2° La description du séro-titrage hormonal. Résumant le principe nous insisterons sur l'exécution de la méthode et sur l'interprétation parfois délicate des résultats.

3° L'intérêt diagnostique et pronostique du dosage quantitatif dans le diagnostic précoce de la môle Hydatiforme.

Nous nous efforcerons de répondre à ces questions :

« Est-on en présence d'une môle ? »

« L'œuf est-il vivant ou mort ? »

« L'expulsion a-t-elle abouti à l'évacuation complète de l'utérus ? »

« Y a-t-il dégénérescence épithéliomateuse ? »

4° L'intérêt diagnostique et pronostique du titrage dans le chorio-épithéliome, en insistant sur la valeur de la courbe constituée par les résultats des dosages successifs.

HISTORIQUE

L'historique du diagnostic biologique de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome qui peut en prendre naissance est étroitement liée à celle des tentatives de diagnostic de la grossesse. Ce problème, qui n'a reçu sa solution qu'en 1928 par les travaux d'ASCHEIM et ZONDECK, a été abordé il y a fort longtemps par de nombreux auteurs. Nous allons résumer rapidement les tentatives antérieures à celles d'ASCHEIM et ZONDECK, nous allons étudier ensuite l'histoire du diagnostic hormonal de la grossesse, pour envisager, enfin, les travaux concernant le diagnostic biologique de la môle et du chorio-épithéliome.

Parmi les très nombreuses méthodes qui furent préconisées pour un diagnostic de laboratoire de la grossesse, nous ne mentionnerons, ici, que les principales.

A la suite des travaux de CALMETTE sur le pouvoir hémolysant du venin de cobra, on étudia le pouvoir activant des divers sérums sur le phénomène. Il semble en effet, que sans l'intervention d'une substance contenue dans le sérum, le venin de cobra est dépourvu de toute action hémolytique sur les globules rouges lavés. Or, on crut pouvoir constater que le sérum de

la femme enceinte avait un pouvoir activant beaucoup plus marqué que le sérum d'individus pris en dehors de la gestation. Des travaux systématiques ont montré que cette méthode était dépourvue de toute spécificité.

Il en fut de même d'une réaction, basée sur la vitesse de sédimentation des globules rouges. Les globules de la femme enceinte se sédimentent très vite, mais cette propriété est partagée par un très grand nombre d'états pathologiques.

Les réactions sérologiques ont fait l'objet de recherches, en vue de leur application au diagnostic de la grossesse. On a essayé la réaction de fixation du complément, en utilisant comme antigène un extrait de placenta. On a étudié les intradermo-réactions. Aucune de ces méthodes ne s'est montré suffisamment spécifique.

Le pouvoir antitryptique du sérum semble être considérablement accru dans le sérum des femmes enceintes. Cependant, cette même augmentation s'observe dans un certain nombre de maladies infectieuses, dans des tumeurs, des affections annexielles, etc.

La tentative la plus intéressante fut celle qui était basée sur la réaction des anti-ferments d'ABDERHALDEN. Cet auteur a montré que chaque fois qu'une substance étrangère pénétrait dans l'organisme, celui-ci élaborait un « ferment de défense » tendant à détruire la substance. Or, en considérant le fœtus ou le placenta comme formés de substances étrangères à l'organisme maternel, on pouvait espérer à déceler dans les humeurs

de la mère, le ferment de défense spécifique. En pratique, on recherchait si le sérum de la femme, présumée enceinte exerçait une action diastasique sur les protéines placentaires.

ECALLE, a expérimenté la réaction d'ABDERHALDEN et a constaté que cette réaction était, en effet, toujours positive dans la grossesse, mais elle l'était également dans un tiers des cas chez les femmes non enceintes. Dans ces derniers cas positifs, il s'agissait d'infections annexielles, de tumeurs, etc. Il semble donc que la réaction d'ABDERHALDEN n'est pas suffisamment spécifique. Elle permet néanmoins d'éliminer la grossesse lorsqu'elle est négative.

Disons encore un mot de la réaction de KAMMITZER et JOSEPH, basée sur la grande sensibilité de la femme enceinte pour la glycosurie phlorizinique. Alors que chez un sujet normal il faut 5 mgr. de phloridzine pour provoquer la glycosurie, chez la femme enceinte 2 mgr. suffisent. Cette réaction a été expérimentée par un grand nombre d'auteurs qui en ont contesté la spécificité.

Aucune de ces réactions n'a été appliquée au diagnostic de la môle hydatiforme. Il est d'ailleurs vraisemblable qu'elles n'auraient fourni aucune indication utile pour des raisons que l'on conçoit aisément à la lumière des connaissances actuelles.



La solution du problème du diagnostic biologique de la grossesse a été apportée par les recherches sur

les hormones génitales. On sait que depuis une quinzaine d'années nos connaissances concernant ces hormones ont fait des progrès considérables. Les deux hormones ovariennes, la folliculine ou œstrone et la lutéine ou progestérone sont parfaitement connues au point de vue de leur constitution chimique. Nous possédons aujourd'hui des méthodes biologiques qui permettent de les déceler et même de les doser dans les humeurs de l'organisme.

Ces méthodes ont donc fourni des bases techniques pour un diagnostic biologique de la grossesse. Des recherches nombreuses ont montré, en effet, que les deux hormones ovariennes sont sécrétées pendant la gestation en quantités très abondantes.

Le taux de la folliculine augmente dès le début de la grossesse dans le sang et dans les urines. A partir du troisième ou quatrième mois, il est facile de déceler la folliculine dans les humeurs, en les injectant à des souris castrées. La mise en évidence de la folliculine n'a cependant pu devenir la méthode de diagnostic de la grossesse car elle ne devient nettement positive qu'au bout de la huitième semaine (SIMONNET) et surtout car elle n'est pas spécifique.

La folliculine existe, en effet, dans le sérum et dans les urines pendant la deuxième moitié du cycle menstruel. L'hyperfolliculinémie ou l'hyperfolliculinurie est particulièrement fréquente au cours de certaines affections ovariennes et même dans certains cas d'aménorrhée, pouvant prêter à confusion avec une gros-

sesse. En cas de chorio-épithéliome, le taux de la folliculine est bas (SMITH et SMITH).

On a également tenté d'utiliser la mise en évidence de l'hormone lutéinique pour le diagnostic de la grossesse. Cette hormone, en effet, n'est pas décelable dans les humeurs en dehors de la grossesse. Au cours de celle-ci, la lutéine augmente dès le début et beaucoup plus précocement que la folliculine. Cependant la recherche de la lutéine n'a pu devenir la base d'une méthode rationnelle à cause de certaines difficultés techniques. Les méthodes de dosage de la lutéine sont, en effet, difficiles et ne peuvent guère servir que pour la recherche scientifique.

Ce sont les travaux d'ASCHEIM et ZONDEK qui, en 1928, ont montré que la modification hormonale la plus caractéristique de la grossesse était l'apparition dans les humeurs d'une substance que les auteurs identifièrent avec l'hormone gonadotrope du lobe antérieur de l'hypophyse. Dès les premiers jours de la grossesse, les humeurs acquièrent les propriétés de l'hormone, faciles à mettre en évidence chez les animaux impubères. Depuis cette époque, les travaux de COLLIP entre autres, ont montré que l'hormone gravidique n'était pas le principe hypophysaire gonadotrope, mais une substance d'origine placentaire. Cette constatation rend la méthode d'ASCHEIM et ZONDEK encore plus spécifique.

Au point de vue purement technique, la méthode a évolué depuis 1928. A ce moment-là, ASCHEIM et ZONDEK utilisent la souris femelle impubère. Sur ce

matériel, la réaction est assez longue et nécessite souvent l'examen microscopique de l'ovaire. Aussi, dès 1929, BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET utilisent la souris mâle, présentant l'avantage de ne pas réagir à la présence éventuelle de la folliculine. Enfin, en 1931, A. BROUHA et en même temps FRIEDMANN préconisent l'utilisation de la lapine pour le diagnostic de la grossesse. C'est cette dernière méthode qui est actuellement la plus utilisée.

★★

Lorsqu'on pratique un diagnostic biologique de la grossesse, on ne fait qu'une réaction qualitative. On sait, en effet, que le prolan d'origine placentaire n'est décelable dans le sérum ou dans l'urine que pendant la gestation. Pour que cette réaction puisse être utilisée en vue d'un diagnostic de la môle et du chorio-épithéliome, il était indispensable de la rendre quantitative. Dès 1930, ZONDEK, a mis au point une méthode permettant de doser le prolan en unités souris. L'unité est la plus petite quantité permettant de déterminer les modifications ovariennes caractéristiques. Or, cet auteur a montré que la grossesse molaire s'accompagnait d'une très forte concentration hormonale, de même que le chorio-épithéliome. En 1932, BRINDEAU et HINGLAIS ont préconisé l'emploi de la lapine pour le titrage de l'hormone dans le sérum, en vue du diagnostic des grossesses anormales. Depuis cette époque, la méthode a fait ses preuves et elle est universellement employée. C'est avant tout, elle que nous aurons en vue dans ce travail.

DESCRIPTION DE LA METHODE

Le diagnostic de la grossesse normale et pathologique par la mise en évidence de l'hormone d'origine placentaire semble être actuellement au point. On admet d'une façon unanime que la réaction est pratiquement spécifique. Tous les auteurs insistent néanmoins sur la nécessité d'une technique rigoureuse. Lorsqu'il s'agit du diagnostic de la grossesse molaire ou du déciduome, il est indispensable de recourir à un procédé de titrage quantitatif.

Etant donné l'importance très grande de la technique, nous allons l'exposer en détail, en en donnant tout d'abord le principe, puis l'exécution pratique et enfin, l'interprétation.

★★

La môle hydatiforme est caractérisée anatomiquement par une prolifération anarchique du tissu chorionial, donnant naissance à de petites formations kystiques. Dans une proportion importante des cas, cette prolifération reste bénigne, mais parfois aussi elle devient l'origine d'une tumeur extrêmement maligne constituant le chorio-épithéliome ou déciduome malin.

Or, ces formations se développant aux dépens des

villosités choriales assument les mêmes fonctions physiologiques et sécrétrices que ce tissu. Comme ce sont ces villosités qui constituent le lieu d'origine de l'hormone gravidique, on conçoit aisément que leur prolifération s'accompagne d'une hyperproduction de prolân. Le principe de la méthode est le dépistage d'un taux hormonal anormalement élevé, témoignant de sa production exagérée donc d'une hyperplasie du tissu qui en assure la formation.

Dans une grossesse normale, le taux du prolân par litre de sérum varie de 1.000 à 4.500 unité-souris ou de 750 à 1.500 unités lapine (BRINDEAU et HINGLAIS). Par contre, lorsqu'il y a grossesse molaire, le taux est toujours supérieur à 60.000 unités-lapine et peut atteindre 500.000 et plus. Il en est de même du chorio-épithéliome.



Le dosage du prolân dans les tumeurs se pratique actuellement selon trois méthodes que nous avons mentionnées dans le chapitre précédent : la méthode primitive d'ASCHHEIM et ZONDEK, la méthode de BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET et enfin la méthode de FRIEDMANN-BROUHA. Ces méthodes ne sont en réalité que des procédés qualitatifs, mais c'est la réaction qualitative qu'elles utilisent qui sert de base au dosage.

Pour transformer une telle réaction qualitative en procédé de dosage, il a été indispensable de définir une unité dans laquelle on exprime les quantités d'hormo-

ne. Avant de procéder à la définition de l'unité, nous voudrions éclaircir un peu le problème des divers prolans qui ont été décrits dans les humeurs de la femme enceinte.

A l'époque où l'on pensait que la substance gonadostimulante des humeurs de la femme enceinte était sécrétée par l'hypophyse, on distinguait un prolane A et un prolane B. Le prolane A aurait une action œstrogène, superposable à celle de la folliculine et le prolane B posséderait un effet lutéinisant, correspondant à celui de l'hormone du corps jaune. Selon ASCHHEIM et ZONDEK, qui sont encore partisans de la théorie hypophysaire, le prolane A ne serait décelable que chez la souris femelle. Ainsi, les réactions utilisant, soit la souris mâle, soit la lapine ne décèlent que le prolane B. Récemment EVANS distingue aussi un prolane C qui n'aurait aucune action apparente, mais dont la présence serait indispensable pour sensibiliser l'ovaire à l'action des autres prolans.

En réalité, il semble bien que ces distinctions, établies pour l'hormone gonadotrope de l'hypophyse ne sont guère valables pour la substance d'origine placentaire qui caractérise la gestation. Néanmoins, BRINDEAU et HINGLAIS ont pu dissocier dans un cas de môle hydatiforme le prolane A et le prolane B dans les urines. Cette urine qui contenait 450.000 unités de prolane B, n'avait aucune action sur l'ovaire de la souris impubère. Pour que l'action hormonale puisse se manifester, il fallait ajouter seulement des traces d'une urine quelconque contenant du prolane A. En

présence de celui-ci, la première urine pouvait déployer toute son action.

On admet que, d'une façon générale les humeurs des gestantes contiennent à la fois le prolan A et le prolan B. Qu'il s'agisse de la présence simultanée des deux hormones ou bien qu'en réalité les deux ne fassent qu'une seule et même substance, le procédé de dosage est le même.

Tous les procédés actuels sont basés sur la provocation de follicules hémorragiques sous l'influence de l'hormone gravidique. On appelle unité la plus petite quantité d'hormone, qui détermine la formation d'au moins un follicule hémorragique.

Dans la technique de ZONDEK et ASCHHEIM, l'unité est la quantité la plus petite qui, répartie en trois injections quotidiennes pendant trois jours, détermine au bout de cinq jours l'apparition de follicules hémorragiques. Dans cette technique, la souris femelle doit être impubère et peser de 7 à 8 grammes (la puberté n'apparaît que vers 11 ou 12 jours).

La technique d'HINGLAIS et BROUHA définit l'unité différemment. C'est la plus petite dose d'hormone qui, chez un mâle de 3 à 4 semaines recevant une injection de 0 cc³ 3 par jour, fait monter en 10 jours le poids des vésicules séminales à 10 mgr.

La définition de l'unité est beaucoup plus simple dans la méthode de BRINDEAU et HINGLAIS, dérivant du procédé quantitatif de FRIEDMANN-BROUHA. L'unité dans ces cas est la plus petite quantité d'hormone qui en une seule injection intraveineuse détermine chez

une lapine de deux kilogrammes, sacrifiée, au bout de 48 heures, la formation d'un follicule hémorragique.

On conçoit l'inconvénient d'utiliser des unités multiples dans l'évaluation du taux hormonal. Aussi a-t-on cherché à établir des rapports entre les différentes unités couramment employées. BRINDEAU et HINGLAIS ont essayé d'établir des équivalences entre leur unité-lapine et l'unité-souris d'ASCHEIM et ZONDEK. L'équivalence varie considérablement selon les diverses circonstances. Lorsqu'on tente d'établir le rapport avec des injections d'hormone hypophysaire, une unité lapine semble correspondre en moyenne à 15 unités souris. Lorsqu'on fait des injections de sérum de femme enceinte le rapport est différent. Dans ce cas, une unité-lapine correspondrait à 7,5 unités-souris en moyenne, avec de larges variations de 5 à 10.

Le mieux vaut d'avoir recours toujours au même procédé pour que les résultats soient comparables. Nous nous en tiendrons, ici, à la méthode de BRINDEAU et HINGLAIS, et c'est la technique de cette méthode que nous allons exposer en détail.

Le dosage s'effectue soit dans l'urine, soit dans le sérum ou le plasma citraté. Selon BRINDEAU et HINGLAIS, il est indispensable de recourir au sérum ou plasma, car l'excrétion urinaire de l'hormone dépend de multiples facteurs qui rendent son taux extrêmement variable. Néanmoins, dans certains cas, il peut être indispensable de recourir à l'urine. On prendra alors la précaution de recueillir celle-ci aseptiquement ou bien de la filtrer sur bougie, après une très légère acidifica-

tion à l'acide acétique. Quant au sang, celui-ci sera également prélevé aseptiquement, avec ou sans anticoagulant selon qu'on veuille effectuer le dosage dans le sérum ou dans le plasma. On peut alors pratiquer les injections.

Le choix de l'animal doit retenir toute notre attention. Ce choix est beaucoup moins délicat dans le cas de la lapine que pour la souris. Il faut néanmoins choisir des lapines de deux kilos environ. Cette lapine doit avoir été isolée des mâles depuis au moins quatre semaines. On sait, en effet, que chez la lapine l'ovulation ne suit pas une évolution cyclique spontanée comme chez la plupart des autres animaux. Chez la lapine, l'ovulation est provoquée par le coït. Or, chez un animal maintenu à l'écart des mâles, il n'y a pas d'ovulation ni, par conséquent de formation de corps jaune. C'est grâce à cette particularité de sa physiologie génitale que la lapine peut être utilisée à l'état adulte. Pour qu'il n'y ait pas un follicule en maturation, il faut donc que la lapine ait été isolée depuis quatre semaines. Pour plus de sûreté, BRINDEAU et HINGLAIS, recommandent de pratiquer une laparotomie exploratrice, afin de se convaincre que l'ovaire n'est pas le siège d'une maturation folliculaire.

Après avoir ainsi choisi les animaux devant servir au dosage on pratique les injections. Chaque lapine reçoit une unique injection intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille. On fait généralement le dosage sur six lapines de poids comparables. Quant à la quantité de sérum à injecter BRINDEAU et HINGLAIS ne

donnent aucune indication. Il semble d'ailleurs que cette quantité doit varier selon les indications de la clinique. Le but, en faisant des injections de doses variées est de rechercher la réaction limite. Cette réaction limite, dans la définition de l'unité, est la provocation d'un seul follicule hémorragique sur un ovaire. Nous reproduisons à titre d'exemple le procédé préconisé par REMLINGER et BAILLY. Ces auteurs injectent aux six lapines les doses suivantes :

Urine diluée au 1/10 ^e	0,4	cmc.
—	1	—
Urine pure	0,3	—
—	0,75	—
—	2,5	—
—	20	—

Après ces injections, les animaux sont sacrifiés au bout de 48 heures. Leurs ovaires sont soigneusement examinés en vue de rechercher celui des animaux qui présente la réaction limite. Il sera dès lors, en tenant compte de la dose injectée, facile de calculer le taux de l'hormone.

Voici quelques exemples :

Exemple I. — Supposons que l'unité ait été obtenue avec une dilution au 1/20^e. Le souriceau a reçu en 10 jours $0 \text{ cc. } 3 \times 10 = 3 \text{ cc}$ d'urine diluée au 1/20^e, soit 0 cc. 15 d'urine pure.

Donc l'unité souris est contenue dans 0 cc. 15 d'urine pure.

Un litre contient donc 6.666 unités souris.

L'unité telle qu'elle est définie par BRINDEAU et HIN-

GLAIS, offre une supériorité sur une autre définition de l'unité-lapine. En effet, WEEMERSCH, BOURG et ROCMANS utilisent la lapine impubère chez laquelle ils considèrent que la réaction limite est représentée par l'apparition de quelques follicules hémorragiques dans les deux ovaires. Or, nous avons déjà dit que chez la lapine il n'est pas nécessaire de recourir à des animaux impubères. D'autre part, la réaction limite est plus facile à déceler lorsqu'il s'agit de l'apparition d'un seul follicule hémorragique que lorsqu'elle est définie par la production d'un « petit nombre » de ces follicules.

★★

Dans l'interprétation des résultats, il y a plusieurs temps. Tout d'abord, l'appréciation des modifications ovariennes. Nous n'insistons pas sur ce temps qui n'offre aucune difficulté à celui qui a une certaine habitude de regarder des ovaires de lapine. Le follicule hémorragique apparaît sous l'aspect d'une petite tache noire, facile à voir à l'œil nu. Nous avons vu que l'apparition d'un seul de ces follicules suffit pour admettre qu'il s'est produit chez cet animal une réaction limite.

Lorsqu'on a repéré l'animal qui présente cette réaction, il est facile de calculer le taux hormonal, selon la dose qui lui a été injectée.

Disons un mot des accidents qui peuvent survenir lors de l'injection. En effet, un certain nombre de lapines sont particulièrement sensibles à l'urine ou au

sérum humains et meurent rapidement dans les minutes qui suivent l'injection, sans que rien n'ait laissé prévoir une telle susceptibilité.

Nous en arrivons au moment où l'on a pu calculer le taux de l'hormone gravidique. L'appréciation de ce taux a une valeur plus grande lorsque le dosage a été effectué sur le sérum que lorsque l'urine a été employée. Néanmoins, CHOSSON et DONNET, ont pu employer l'urine sans inconvénients et ces auteurs pensent qu'en dépit des variabilités de l'excrétion urinaire, l'urine du matin contient la même quantité d'hormone que le sang.

Pour interpréter les résultats fournis par le dosage, BRINDEAU et HINGLAIS ont donné un schéma que nous allons reproduire. Ce schéma divise les taux hormonaux gravidiques en trois zones :

I. — GROSSESSE AVEC HYPOACTIVITÉ PLACENTAIRE.

Taux voisins de 750 à 1.500 unités-lapine. Dans ces cas, on peut toujours craindre l'interruption de la grossesse et au-dessous de 500 unités la mort de l'œuf in utero peut être tenue pour certaine.

II. — GROSSESSE NORMALE.

Taux hormonal : 1.000 à 4.500 unités-lapine.

III. — GROSSESSE AVEC HYPERACTIVITÉ PLACENTAIRE.

Taux hormonal entre 25.000 et 50.000 unités-lapine : formes toxiques de la grossesse avec ou sans vomissements incoercibles.

Taux hormonal au-dessus de 60.000 unités. L'existence d'une môle hydatiforme est certaine.

Bien entendu, ce schéma, comme tous les schémas peut comporter des exceptions, mais elles sont très rares. Dans les chapitres suivants, nous étudierons les applications particulières du dosage au diagnostic de la môle et du chorio-épithéliome.

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DANS LA MOLE HYDATIFORME

Parmi les applications du dosage de l'hormone gravidique à la pathologie, l'une des plus intéressantes et les mieux au point est certainement son utilisation au diagnostic de la môle hydatiforme.

Nous allons rappeler rapidement quelques notions anatomo-pathologiques et cliniques concernant la môle. On est d'accord pour envisager aujourd'hui cette lésion comme une néoformation prenant son origine dans les villosités choriales. Ces villosités étant considérées comme de véritables formations glandulaires, la môle constitue un adénome, appelé chorio-adénome (MATHIEU et PALMER).

La môle hydatiforme est donc une tumeur bénigne aboutissant à la formation de kystes ou de vésicules d'où le nom de môle vésiculaire donné encore à cette affection. Très fréquemment (deux tiers des cas) les lésions utérines s'accompagnent d'altérations ovariennes caractérisées par la formation de kystes lutéiniques. Ces kystes peuvent prendre parfois des dimensions considérables, allant jusqu'à 15 cm. de diamètre.

Au point de vue clinique, deux ordres de faits caractérisent la grossesse molaire : des signes d'intoxication

gravidique et des signes locaux. Les signes toxiques ne sont pas absolument constants. Très souvent cependant, ces femmes présentent des vomissements incoercibles et de l'albuminurie précoce. Localement deux signes importants : les dimensions trop importantes de l'utérus pour l'âge de la grossesse (le volume de l'utérus est généralement le double de ce qu'il devrait être) et les métrorragies.

La môle évolue presque toujours vers l'avortement et il est exceptionnel que la grossesse molaire dépasse six mois d'âge. L'avortement est précédé de la mort du fœtus in utero. Le placenta siège d'une dégénérescence kystique ne peut plus, en effet, remplir son rôle et le fœtus succombe. Cependant, l'expulsion du fœtus mort peut traîner en longueur. Lors de l'expulsion, il reste à peu près constamment dans l'utérus des fragments de tissu décidual adénomateux et ce sont ces fragments qui seront le point de départ de la dégénérescence maligne, donnant naissance au chorio-épithéliome.

Les points importants qu'il s'agit de savoir au point de vue clinique sont les suivants :

- 1° Est-on en présence d'une môle ?
- 2° L'œuf est-il vivant ou mort ?
- 3° L'expulsion a-t-elle abouti à l'évacuation complète de l'utérus ?
- 4° Y a-t-il dégénérescence épithéliomateuse ?

Nous allons essayer de montrer comment la pratique du dosage de l'hormone gravidique permet de ré-

pondre à ces questions. La dernière question va d'ailleurs être envisagée dans le chapitre suivant.

★★

Depuis que l'on sait que l'hormone gravidique est sécrétée par le placenta, on comprend fort bien que la môle se caractérise par un taux hormonal extrêmement élevé. Le tissu chorial hyperplasié conserve sa fonction pendant que le fœtus est vivant et la quantité accrue de cellules déciduales lance dans la circulation maternelle de fortes doses d'hormone. Lorsque le fœtus meurt, le tissu molaire perd peu à peu son pouvoir sécrétoire.

Le dosage de l'hormone gravidique peut rendre parfaitement compte aussi bien de l'existence de la môle que de la mort du fœtus dans une grossesse molaire. L'étude du taux hormonal rend compte également de la persistance de fragments de môle dans l'utérus.

Avant même que les méthodes quantitatives se soient suffisamment répandues, un certain nombre d'auteurs ont pu faire le diagnostic hormonal de la môle hydatiforme, par une simple réaction d'ASCHHEIM-ZONDEK. Voici, par exemple, une observation de Mme CHEVREL-BODIN et P. BRAULT, de Rennes, pour illustrer la possibilité de renseignements par la réaction qualitative :

Il s'agit d'une femme, vue pour la première fois le 4 juillet 1933. Elle est enceinte de trois mois et semble être en bonne santé.

Le 8 juillet, la femme présente une petite métrorragie. Etant donné le volume de l'utérus, on pense à

un œuf arrêté dans son évolution et l'on pratique une réaction qualitative selon la technique de FRIEDMANN-BROUHA. Cette réaction, pratiquée le 28 juillet a donné un résultat très fortement positif : « Les deux ovaires très hypertrophiés, triplés de volume, ont pris un aspect muriforme, présentant 5 à 6 follicules hémorragiques, noirâtres d'un diamètre de 5 à 6 millimètres ».

Devant ce résultat qui infirme l'impression clinique, on attend et l'on surveille la femme.

Le 15 août, nouvelle métrorragie plus abondante que la première.

Le 5 septembre, on constate que depuis deux mois l'utérus n'a présenté aucune augmentation de volume. Pensant que la grossesse a été certainement interrompue, on propose un curetage. La femme préfère attendre et le 14 septembre elle expulse avec très peu de douleurs et une perte de sang insignifiante une masse charnue très peu volumineuse que l'on reconnaît être une môle hydatiforme. L'impression macroscopique est confirmée par un examen histologique.

Le 15 novembre, on refait une réaction biologique qui se montre à ce moment-là complètement négative.

En 1934, HARTEMAN a publié également une observation où le diagnostic de môle a été fait par la réaction qualitative d'ASCHEIM et ZONDEK. Il semble bien qu'une telle réaction ne peut donner de résultats que lorsque sa positivité coïncide avec des signes cliniques d'arrêts de la grossesse. On peut donc con-

clure avec Mme CHEVREL-BODIN et BRAULT que « des signes cliniques d'arrêt de la gestation coïncidant avec une réaction d'ASCHEIM et ZONDEK fortement positive devront faire penser à la môle hydatiforme ».

Autrement précises sont les indications fournies par une réaction quantitative. Selon le chiffre fourni par le dosage de l'hormone, on peut faire le diagnostic de môle, savoir si le processus molaire est en évolution, si l'évacuation de l'utérus a été complète et enfin surtout s'il y a danger de formation d'un chorio-épithélioma.

En dehors des travaux de BRINDEAU et HINGLAIS que nous allons envisager en détail, un grand nombre d'auteurs ont publié des cas montrant l'exactitude des résultats fournis par la méthode biologique quantitative (BROUHA et KRIDELKA, FEENDERS, GERNEZ, LAMELIN, SCHOENNECK, etc.).

BRINDEAU et HINGLAIS ont montré que dans la môle hydatiforme avec fœtus vivant, le taux hormonal est toujours supérieur à 60.000 unités. Lorsque la môle est morte, le taux, tout en étant supérieur à celui que l'on trouve dans une grossesse normale, est inférieur à 60.000 unités. Ces chiffres ont été confirmés dans un grand nombre de cas. Dans la statistique de BRINDEAU et HINGLAIS il s'agissait de môles en évolution dans 24,6 p. 100 des cas; le taux hormonal dans le sérum était toujours supérieur à 60.000 unités. Dans 13 p. 100 des cas, la môle avait cessé d'évoluer et la concentration hormonale du sérum était toujours inférieure à 60.000 unités. Il en était de même dans

les 62,4 p. 100 des cas où, malgré de fortes présomptions cliniques, il n'y a pas eu de môle.

Voici quelques chiffres donnés par les auteurs :

OBS. I. — Mme Ba..., avant l'expulsion de la môle, titre du sérum : 100.000 U. L. (méthode ZONDEK, 450.000 U. S.).

OBS. II. — Mme Ca..., avant l'expulsion de la môle, titre du sérum : 50.000 U. L. (méthode ZONDEK, 333.000 U. S.).

OBS. III. — Mme Cou..., avant l'expulsion de la môle, titre du sérum : 62.000 U. L. (Méthode ZONDEK, 333.000 U. S.).

OBS. IV. — Mme Unb..., avant l'expulsion de la môle, titre du sérum : 100.000 (au minimum) U. L. (méthode ZONDEK, 999.000 U. S.).

OBS. V. — Mme Sou..., avant l'expulsion de la môle, titre du sérum : 50.000 U. L.

OBS. VI. — Mme Deved..., 12 heures après l'expulsion, titre du sérum : 20.000 U. L.

Complétons ces exemples avec les chiffres constatés dans notre observation où chez une femme cliniquement suspecte de môle, on a pratiqué le 3 novembre 1936 un dosage et l'on a trouvé 200.000 unités. Un avortement étant survenu le 10 décembre, on fait une nouvelle réaction quantitative le 20 décembre et l'on trouve alors 1.000 unités.

Il semble donc établi d'une façon certaine que la constatation d'un taux hormonal supérieur à 60.000

unités-lapine est toujours caractéristique de la môle hydatiforme en évolution ou d'une complication de celle-ci.

Reste donc la question des môles non évolutives qui montrent une concentration en hormone gravidique inférieure à 60.000 unités, mais supérieure à celle d'une grossesse normale. REEB, NERSON et KLEIN ont fait à ce propos certaines réserves sur la valeur du dosage de l'hormone gravidique dans le diagnostic de la môle. Il est certain que des taux de 20.000 à 50.000 U. L. ne sont pas caractéristiques de la môle car ils peuvent se voir dans certaines grossesses toxiques par hyperactivité placentaire. Les auteurs ci-dessus ont raison de dire que toute concentration hormonale forte ne veut pas dire forcément qu'il s'agit d'une môle. Théoriquement, la distinction serait facile. Si l'on a constaté d'abord un chiffre supérieur à 60.000 et si alors ce taux subit une baisse, on conclut naturellement qu'il y a une môle et que celle-ci a cessé d'évoluer.

En pratique, très souvent le cas est plus délicat. On voit une femme qui est cliniquement suspecte de môle. On fait un dosage et l'on trouve un chiffre entre 20.000 et 50.000. S'agit-il d'une môle morte ou simplement d'une grossesse avec hyperactivité placentaire ? La méthode biologique est impuissante d'éclairer alors le diagnostic qui doit reposer sur les seuls éléments cliniques.

Que devient le taux hormonal après l'expulsion de l'œuf molaire ? Cette question est extrêmement im-

portante car c'est sur elle que repose l'application de la méthode au diagnostic du chorioépithélioma. On sait que dans une grossesse normale ou dans un avortement, la réaction qualitative devient négative dès le quatrième jour. Il n'en semble pas être de même dans la grossesse molaire.

BRINDEAU et HINGLAIS ont étudié les modalités d'évolution du taux hormonal après l'évacuation de la môle. Ces auteurs distinguent deux de ces modalités :

Premier cas. — La brusque évacuation d'une grande quantité de tissu molaire se traduit immédiatement par une diminution rapide et progressive du taux de l'hormone sanguine. En cas d'évacuation totale, cette diminution se poursuit et au bout de trois semaines la quantité d'hormone n'est plus décelable ou reste aux environs de cent ou tout au plus de quelques centaines d'unités. La réaction purement qualitative devient alors négative.

Deuxième cas. — Après la chute rapide qui suit l'évacuation de la majeure partie de la môle (comme dans le cas précédent), le taux hormonal se stabilise à un niveau variable et relativement élevé, entre 500 et 2.000 unités. En l'absence de complications, le taux tombe alors à 0, mais très lentement, pouvant aller jusqu'à 3 mois. Tel était le cas de notre observation. Nous verrons au chapitre suivant l'intérêt de ces faits; insistons déjà sur ce fait que dans certains cas et sans qu'il y ait lieu cependant de conclure à

des suites malignes, l'élimination hormonale peut se prolonger pendant plusieurs mois.

OBSERVATION prise au cours de mon Internat à la Maternité de Rennes (1).

Thérèse De..., 24 ans, cultivatrice.

Entrée le 3 novembre 1936 (Salle Sainte-Monique, Hôtel-Dieu de Rennes) se croyant enceinte et rendue inquiète par des pertes de sang assez abondantes.

— Dans ses antécédents héréditaires et collatéraux rien à signaler.

— Dans ses antécédents personnels un ictère infectieux en 1933.

Réglée à 14 ans, elle a présenté depuis des règles régulières indolores.

— A l'interrogatoire nous apprenons qu'il s'agit d'une primipare mariée en décembre 1935, dont les dernières règles remontent au 25 juillet 1936, c'est-à-dire à 3 mois.

En août, septembre, grande fatigabilité, quelques épistaxis légers, vomissements bilieux fréquents au réveil.

Le 15 octobre 1936, la patiente est réveillée au cours de la nuit par une perte sanguine peu abondante de sang noir, cette hémorragie soudaine s'accompagnait de sensations douloureuses lombaires et abdominales.

Cette perte sanguine a cessé dès le lendemain.

Depuis cette date pertes plus abondantes de sang

noir ou rouge jamais clair; ces pertes sont douloureuses et peu calmées par le repos.

La malade se plaint également de vomissements fréquents.

— A son entrée (3 novembre 1936).

Température normale, pouls régulier bien frappé battant à 80.

Faciès pâle, muqueuses un peu décolorées.

Ventre très augmenté de volume : la femme semble être enceinte de 5 mois.

A la palpation, l'utérus se contracte, entre ces contractions, pas de sensations particulières.

Les fosses iliaques sont douloureuses au palper, à droite on sent rouler sous les doigts un corps arrondi assez sensible, gros comme un œuf de poule profondément situé.

Au toucher : col fermé, perception du kyste ovarien droit.

Les poumons vibrent, sonnent, respirent bien.

Au cœur rien à signaler. Tension artérielle 10-6 au Vaguez.

La numération globulaire révèle une légère anémie à 3.700.000 hématies.

L'analyse des urines ne révèle ni albumine, ni acétone, ni sels pigments biliaires.

On pose le diagnostic de môle hydatiforme ou de menace d'avortement banal. On demande l'appui du séro-titrage hormonal.

Réponse du laboratoire (Mme CHEVREL-BODIN) :

Réaction d'Ascheim-Zondeck (Technique Friedmann) positive.

Dosage de l'hormone (technique de Friedmann) :

L'inoculation intra-veineuse des dilutions croissantes d'urine à des lapines différentes préalablement laparotomisées pour vérification des ovaires a donné les résultats suivants :

- inoculation de 2 cc. 5 d'urines dilués au 1/10° :
résultat positif.
- inoculation de 1 cc. d'urines dilué au 1/100° :
résultat positif;
- inoculation de 0 cc. 5 d'urine dilué au 1/100° :
résultat positif avec présence d'un seul follicule hémorragique.

Conclusion. — Le dosage permet de conclure à 200.000 unités Brindeau par litre d'urines (môle hydatiforme).

— La femme refuse l'intervention proposée, mais elle reste en observation :

Le 23 novembre l'état général s'est amélioré; les hémorragies ont cessé, la hauteur utérine s'est accrue considérablement. Le kyste para-utérin est toujours perçu à droite.

Le 25 novembre, nouvelle hémorragie de sang rouge.

Les 1^{er}, 3, 5 décembre, nouvelles pertes sanguines assez abondantes pour nécessiter des injections de sérum et de tonicardiaque.

Le 10 décembre 1936, au début de l'après-midi, douleurs lombo-abdominales. Vers 18 h. 30, nouvelle

hémorragie accompagnée de l'écoulement d'un liquide clair abondant. Douleurs lombéo-abdominales. Le toucher révèle un col en voie d'effacement présentant une dilatation d'un franc.

A 20 h. 30, subitement sans douleur, expulsion d'une grande quantité de vésicules. M. le Professeur LE GAL LA SALLE complète immédiatement l'expulsion avec la curette-mousse procédant très doucement du fond vers le col. Révision utérine au doigt. Pas d'injection utérine. Mèche laissée en place 12 heures. Sérum. tonicardiaques.

Le produit d'expulsion d'un volume total de 3 litres environ est entouré de membranes et mêlé de nombreux caillots. Les vésicules varient en grosseur d'un grain de millet à celui d'un grain de raisin.

Les suites de cette expulsion, malgré une température à 38°5 pendant deux jours sont normales.

Pendant une semaine environ, de légères pertes de sang persistent puis cessent complètement le 18 décembre, on perçoit encore dans le cul-de-sac latéral droit le kyste ovarien.

10 jours après l'évacuation, le 20 décembre, le titrage hormonal révèle 1.000 unités Brindeau par litre.

La femme sort le 26 décembre. On lui conseille de revenir le 15 janvier pour un nouvel examen clinique et biologique.

Mais malgré des pertes sanguines à la mi-janvier, des règles semblant normales le 2 février 1937, des

hémorragies en février, en mars, nous ne voyons cette femme qu'en avril 1937.

Le 10 avril 1937. — Bon état général, malade un peu pâle. Col fermé, utérus légèrement augmenté de volume. Dans le cul-de-sac latéral droit perception du kyste ovarien.

Le 14 avril 1937, un titrage hormonal révèle par litre 500 unités Brindeau. Cette diminution lente du taux hormonal ordonne la mise en observation de la patiente.

Le 7 mai 1937 on ne perçoit plus de kyste ovarien, une petite hémorragie est à signaler.

Un titrage hormonal révèle par litre 200 unités Brindeau.

Un curettage fait le 10 mai 1937 révèle histologiquement des villosités en voie de transformation fibreuse ne présentant aucun point de lésion néoplasique.

Le 2 juin 1937, le titrage ne révélant plus d'hormone, les hémorragies n'ayant pas réapparû, les kystes ovariens ayant disparu, la femme sort de l'Hôtel-Dieu.

En janvier 1938 cette femme se portait très bien.

Cette observation met en lumière tout l'intérêt des méthodes biologiques qui ont permis :

- d'imposer un diagnostic de môle,
- malgré des suites suspectes de conserver l'utérus de cette femme.

En tout cas, le dosage de l'hormone gravidique permet de répondre aux questions que nous avons posées plus haut : existence d'un môle, son caractère évolutif et son degré d'évacuation.

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DANS LE CHORIO-EPITHELIOME

L'application la plus importante du dosage de l'hormone gravidique est celle qui concerne le diagnostic précoce de la dégénérescence maligne des villosités choriales, le chorio-épithéliome. A l'aide de la méthode actuelle, mise au point par BRINDEAU et HINGLAIS, l'intervention chirurgicale peut être pratiquée en l'absence de tout signe clinique et avant même que ceux-ci apparaissent. On parvient ainsi à sauver des malades qui jusqu'ici étaient exposées à une mort certaine.

On sait, en effet, que le chorio-épithéliome est une tumeur extrêmement maligne, déterminant des métastases d'une façon à peu près constante, au point que certains auteurs décrivent les métastases dans la symptomatologie même de la maladie. Dans le plus grand nombre des cas, l'épithélioma décidéal succède à une grossesse molaire, celle-ci pouvant parfois passer inaperçue lorsqu'il y a eu avortement. Exceptionnellement, le chorio-épithélioma existe chez l'homme, formant dans le testicule des tumeurs très malignes et se comportant histologiquement et physiologiquement comme la néoplasie dérivant des villosités choriales.

Nous avons vu qu'après expulsion de l'œuf molaire

il reste très souvent des débris choriaux dans l'utérus. Ces débris sont généralement incrustés profondément dans la muqueuse utérine et le curettage ne peut les en arracher. Ce sont ces débris qui seront le point de départ de la tumeur maligne. La môle elle-même étant un adénome, il s'agit simplement de la dégénérescence cancéreuse de ces fragments de tumeur bénigne restés dans l'utérus.

On estime généralement que la môle donne lieu à un chorio-épithéliome dans 10 à 12 % des cas. Cette proportion paraît excessive à COUVELAIRE qui pense que le chorio-épithéliome est relativement rare. Dans la statistique de BRINDEAU, sur vingt-six femmes suivies après leur grossesse molaire, quatre présentèrent un déciduome malin. Ici donc, la proportion serait notablement supérieure, mais il faut dire aussi que les 26 femmes suivies l'étaient précisément car on craignait chez elles la survenue d'un déciduome.

Le diagnostic clinique du chorio-épithéliome est très difficile. Au moment où il est possible, il est presque toujours trop tard car la tumeur a envahi les tissus péri-utérins et a déjà semé des métastases. Sous des apparences cliniques rassurantes peut s'amorcer la dégénérescence maligne, tandis qu'inversement des suites physiologiquement bénignes peuvent exister avec un tableau clinique inquiétant. Bien souvent ce sont ces dernières qui révèlent l'existence de la tumeur utérine.

On conçoit donc l'intérêt considérable qui s'attache à un diagnostic précoce et exact de cette tumeur. On

a essayé de réaliser un tel diagnostic par l'examen histologique des débris de caduque ramenés par curetage. Dans la pratique, un tel diagnostic rencontre de grandes difficultés. Les débris de tissus ramenés par la curette se trouvent dans un état d'altération tel qu'on ne peut rien dire après leur examen.

Le seul procédé qui puisse donner la certitude à un moment suffisamment précoce pour permettre une intervention efficace, est la réaction biologique de l'hormone gravidique. Le chorio-épithéliome est constitué par un tissu identique à celui qui compose les villosités choriales. Ce tissu sécrète donc l'hormone gravidique qui passe dans le sang et peut y être mis en évidence. On ne connaît actuellement en dehors de la grossesse, aucun état dans lequel cette hormone puisse être décelée dans les humeurs. La seule exception est constituée par le chorio-épithélioma.

Depuis les premiers travaux de ZONDEK, montrant une réaction positive dans le déciduome malin, un grand nombre d'auteurs ont pu confirmer le fait. Les différents auteurs qui étudièrent la question se sont attachés à montrer les données de la méthode biologique qui permettent d'affirmer l'existence d'un chorio-épithéliome.

Une première série de travaux se sont attachés à montrer que le chorio-épithélioma se caractérise avant tout par un taux hormonal très élevé. Selon ZONDEK, chaque fois que la réaction sur la souris est positive avec 0,05 cm d'urine, il s'agit d'un chorio-épithélioma. Tel est l'avis d'un grand nombre d'auteurs qui ont

donné des observations en faveur de cette notion : BROWEN, GRANZOW, IKEDA, etc. Certes, c'est dans le chorio-épithélioma que l'on trouve les taux les plus élevés d'hormone gravidique que l'on connaisse aujourd'hui. Il semble néanmoins que la seule constatation d'une prolanémie ou prolanurie importante est insuffisante pour faire le diagnostic. Ceci d'autant plus que bien souvent l'on se contente d'évaluer l'importance de la concentration, selon l'apparence de la réaction. Or, disent BRINDEAU et HINGLAIS, « il n'existe aucune espèce de relation régulière entre l'intensité apparente de la réaction ovarienne et la quantité d'hormone injectée à l'animal. On peut observer des réactions très faibles avec 10.000 unités d'hormone ou très fortes avec 100 unités, toutes autres conditions identiques d'ailleurs. La régularité d'action n'existe qu'au voisinage des doses limites, et c'est sur quoi, du reste, repose la méthode de titrage ». Ceci montre une fois de plus la nécessité de recourir à une méthode quantitative.

D'autres auteurs pensent avec BOURG, que c'est la persistance d'une réaction positive après l'expulsion d'une môle qui doit faire le diagnostic de déciduome. Cet auteur distingue dans l'évolution postmolaire les éventualités suivantes :

a) Si quinze jours après l'évacuation de la môle la réaction persiste, il peut s'agir simplement de la rétention de quelques vésicules. Néanmoins, s'il y a des présomptions cliniques, on doit faire une hystérectomie.

b) Si la rétention persiste plusieurs mois après l'évacuation, il y a soit rétention de débris choriaux, soit l'existence d'un chorio-épithéliome.

c) Si, après une ou plusieurs réponses négatives, on obtient une réaction positive, il y a infiniment de chance pour qu'il s'agisse d'un chorio-épithéliome, mais cette réaction positive peut encore être due à une rétention simple.

d) Si la réaction reste négative au bout de six mois, on peut être assuré de la disparition de tout danger.

Sachons, à ce propos, que la rétention de débris molaire a pu s'accompagner de réactions complètement négatives (LOEWENSTEIN, BLEULER, PHILIPP). Il s'agissait dans ces cas de grossesses molaire remontant à plus d'un an. Les fragments de chorion étaient englobés dans une gangue fibrineuse qui expliquerait que l'hormone sécrétée par le tissu n'a pu passer dans la circulation. Il peut s'agir plus vraisemblablement d'un tissu chorial n'ayant plus le pouvoir de sécréter l'hormone.

Les recherches systématiques de BRINDEAU et HINGLAIS ont démontré que ni l'existence d'une forte réaction biologique, ni la persistance de celle-ci ne suffisent pour poser avec certitude le diagnostic. Ces auteurs insistent sur l'importance d'une réaction quantitative d'une part, et sur la nécessité de suivre l'évolution du taux hormonal d'autre part. Cette opinion est partagée par GERNEZ, par KELLY et WOODS, par LEVENTHAL, par LANTOUÉJOUL et MICHON, etc.

Schématiquement il est vrai que le chorio-épithélio-

me se caractérise par une forte concentration hormonale persistant ou survenant après une grossesse molaire. Cependant pour être sûr, il faut procéder méthodiquement et établir une courbe du taux hormonal dans les semaines et dans les mois qui suivent l'évacuation de la môle. Au moment où cette évacuation se produit rien ne permet a priori de prévoir l'évolution clinique et anatomo-pathologique. On peut dire actuellement que la contribution de la clinique est nulle à ce problème pronostique. MATHIEU et PALMER ont donné à cet égard une observation très instructive que nous allons résumer :

Il s'agit d'une femme de 30 ans qui est vue la première fois le 9 mai 1932 pour stérilité après 4 ans 1/2 de mariage. Elle se plaint de troubles assez sérieux le premier jour de ses règles et d'une difficulté des rapports sexuels pour vaginisme.

L'examen physique ne montre que peu de choses : un utérus un peu petit, fortement antéfléchi et dévié à droite. Une hystéro-salpingographie montre une sténose de l'orifice interne de la trompe gauche. Des irrégularités de contour constatés dans le fond utérin font penser à une hyperplasie de l'endomètre.

On pratique une dilatation de la sténose et un curetage. L'examen histologique des débris ne montre aucune hyperplasie seulement des transformations menstruelles de l'endomètre.

Après cette intervention, la malade a été réglée dans la dernière semaine de mai. En juin les règles ne sont

pas survenues. La réaction de FRIEDMANN était positive au bout de neuf jours de retard de règles.

A partir du 3 juillet, des métrorragies surviennent et se répètent. Le 20 juillet, elle entre à l'hôpital en observation. Une réaction de FRIEDMANN était positive à ce moment-là. La malade continue à saigner et pensant à un avortement on décide un curettage pour le 29 juillet. Cependant, la réaction de FRIEDMANN est toujours positive. On soupçonne l'existence d'une môle et l'on en recherche les probabilités cliniques mais en vain.

Les jours suivants, la malade cesse peu à peu de saigner et elle quitte l'hôpital, ayant été confiée à la surveillance de son médecin.

Le 13 août, une nouvelle réaction biologique est positive.

Le 5 octobre, on a des renseignements selon lesquels l'utérus n'a plus augmenté de volume et qu'il existe tous les jours un léger écoulement sanguin.

Le 25 octobre, la malade a expulsé une môle avec un fœtus qui ne semble pas avoir vécu plus de trois mois. La malade continue à saigner. Le 10 novembre, la réaction FRIEDMANN est encore positive. Le 16 novembre, on fait un curettage. Celui-ci a ramené d'abondants débris contenant des vésicules. Le curettage a été suivi d'une hémorragie alarmante nécessitant un tamponnement. L'examen histologique des débris ne montre aucune trace de malignité.

Les pertes de sang ont complètement cessé après le curettage et la malade retourne chez elle le 24 novem-

bre. Deux réactions de FRIEDMANN pratiquées le 12 et le 27 décembre sont cependant encore positives.

Le 27 décembre, on a pratiqué un examen de la malade qui est en bonne santé, ne se plaint de rien et a repris du poids. Aucun signe pulmonaire. Le nombre de ses globules rouges a augmenté depuis le curettage. L'utérus est mobile, de volume et de position normales et la palpation des annexes n'a rien révélé de pathologique. Il n'y a donc aucun signe de chorio-épithélioma. Néanmoins, devant la positivité de la réaction biologique on intervient.

Le 29 décembre, on pratique une laparotomie. L'utérus était trouvé légèrement rétrofléchi, sans augmentation de volume, à l'exception d'un léger gonflement du fond. Les ovaires sont normaux, sauf un corps jaune sur l'ovaire gauche. Pas de kyste lutéinique. On fait une hystérectomie totale. Les suites opératoires sont normales.

L'examen histologique de la pièce montre un chorio-épithélioma de la corne utérine gauche à son stade de début.

Après l'intervention, on a pratiqué une réaction de FRIEDMANN tous les jours et celle-ci est devenue négative à partir du cinquième jour pour ne plus reparaitre. On a refait des réactions tous les mois pendant les huit mois consécutifs. Deux ans après l'intervention la malade est en bonne santé.

Cette observation montre combien le test biologique est plus précis que les signes cliniques. Notre observation et une observation de BRINDEAU et HINGLAIS il-

lustrent ce travail en montrant qu'en dépit de toutes les présomptions cliniques on avait raison de ne pas pratiquer une hystérectomie, alors que la réaction biologique ne l'indiquait pas.

Les recherches systématiques de BRINDEAU et HINGLAIS ont montré que la méthode biologique peut être portée à son plus haut degré de précision lorsqu'on pratique des dosages. Ces recherches comportent une partie critique dont les conclusions sont les suivantes :

« 1° La disparition de l'hormone gonadotrope du sang après évacuation d'une môle ne se fait pas dans un délai constant, ni suivant un rythme parfaitement régulier, identique dans tous les cas.

2° La durée prolongée de l'élimination hormonale et, par conséquent, la persistance plus ou moins longue d'une réaction de ZONDEK positive ne permet pas de conclure avec certitude à l'évolution maligne des restes molaires.

3° Ce n'est pas non plus l'élévation extrême du taux de l'hormone sanguine (égal ou supérieur au taux trouvé dans la môle) qui peut servir de base au diagnostic de chorio-épithélioma. »

La partie positive du travail montre que, si ce n'est ni le taux élevé de l'hormone, ni sa persistance qui importent, c'est la forme de la courbe constituée par les résultats des dosages successifs qui doit fournir la principale indication.

« On pratique une série de titrages réguliers du prolan B dans le sérum sanguin pendant les dix à douze semaines qui suivent l'expulsion ou l'évacuation de la

môle. Chaque point de cette courbe traduit directement en langage chiffré l'activité des éléments plasmodiaux au moment du titrage correspondant.

L'évolution vers la guérison normale s'inscrit dans une série de chiffres progressivement descendante jusqu'au zéro, en un délai très variable. Dans les cas les plus fréquents, la disparition de l'hormone s'effectue en deux temps, d'abord rapidement puis lentement décroissant avant d'aboutir au zéro.

Toute reprise anormale de l'activité plasmodiale se traduit immédiatement, dans le dosage hormonal, par une série de chiffres rapidement ascendants, faisant suite à la série jusque-là descendante. »

Les résultats pratiques ont donné raison à ces énoncés. Dans les quatre cas observés par d'autres auteurs l'intervention a toujours montré le déciduome prévu par les dosages et l'intervention a pu être pratiquée à temps pour amener une guérison complète. Dans 23 cas où les dosages ont permis d'éliminer le chorio-épithéliome, l'évolution a confirmé l'absence d'une telle tumeur.

Il nous reste encore un mot à dire de l'épithélioma chorial du testicule chez l'homme. Les observations d'ASCHHEIM et ZONDEK, celle d'ENTWISTLE et HEPPE ont montré que la réaction hormonale est également positive dans ces cas. Dans un cas de LÉVY-VALENSI la réaction a cependant manqué.

En tout cas, la méthode n'a pas la même valeur que dans le chorio-épithélioma post-molaire, car elle est toujours pratiquée trop tard pour des raisons cliniques.

CONCLUSIONS

I

Les villosités chorales constituant le lieu d'origine de l'hormone gravidique, le titrage hormonal donne l'image de la vitalité du revêtement chorial dans toutes les circonstances où cet élément histologique peut exister à l'état actif dans l'organisme.

II

Le séro-titrage hormonal permettra :

A. — De confirmer un diagnostic de môle hydatiforme posé cliniquement.

B. — De poser en 48 heures avec certitude le diagnostic de môle vésiculaire à un stade où aucun signe clinique n'impose cette certitude.

En cas de réponses positives dans ces deux cas, le taux hormonal sera égal ou supérieur à 60.000 unités de BRINDEAU, le titrage pouvant s'élever jusqu'à 500.000 unités.

C. — Enfin, ce séro-titrage présente surtout un intérêt tout à fait spécial dans la surveillance des suites de môle. Permettant de suivre avec une précision remar-

quable la destinée des éléments molaire restés dans l'organisme, il est la seule méthode posant avec certitude le diagnostic de bénignité ou de malignité des suites de la m le, ce que les constatations cliniques (même les hémorragies répétées) ne peuvent faire.

III

Dans le cas de transformation maligne des restes molaire ce n'est pas l'élévation extrême du taux hormonal, ni la seule persistance d'une réaction qualitative positive qui permettent de diagnostiquer un chorio-épithéliome; c'est la constatation par une série de titrages hormonaux d'une élévation marquée du taux de l'hormone gravidique venant interrompre la courbe d'abord descendante, amorcée après l'expulsion de la m le.

Le principe consiste à titrer l'hormone dans le sang à des dates régulières : 8 jours, 20 jours, 30 jours après l'évacuation de la m le.

1  Si le taux hormonal tombe à zéro dans ce délai et s'y maintient, le femme peut être considérée comme hors de danger.

2  Si le taux reste étale après avoir d'abord rapidement baissé, la surveillance hormonale sera poursuivie jusqu'à disparition complète de l'hormone.

3  Si le taux remonte après avoir baissé, la dégénérescence maligne est certaine : l'intervention est indiquée.

Le grand mérite de cette méthode quantitative sera donc d'éviter aux malades le double risque d'une hystérectomie souvent inutile malgré les symptômes cliniques, ou d'une intervention trop tardive pour pallier à la tendance métastatique rapide de la tumeur.

Vu :

**LE DOYEN,
TIFFENEAU.**

Vu :

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
JEANNIN.**

Vu et permis d'imprimer :

**LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.**

BIBLIOGRAPHIE

- BROUHA (L.), HINGLAIS et SIMONNET. — Diagnostic biologique de la grossesse. *Paris Médical*, 8 mars 1930, n° 10, 221, 225.
- ASCHHEIM. — Le diagnostic précoce de la grossesse, de l'épithéliome du chorion et de la môle hydatiforme par le test d'Aschheim-Zondek. *Amer. Journal of obst. and Gynec.*, mars 1930.
- BROUHA (L.) et HINGLAIS. — Le diagnostic de la grossesse par la réaction de Brouha, Hinglais, Simonnet. *Gynecol. et Obst.*, juillet 1931, tome xxix, n° 1.
- SIMONNET. — Diagnostic biologique de la gestation. *Recueil de Méd. Vétér.*, juillet 1931, pp. 385-401.
- BROWNE. — La valeur de la réaction d'Aschheim-Zondek dans le diagnostic et le pronostic du chorio-épithéliome. *Proc. Roy. Soc. Medi.*, octobre 1931.
- BROUHA (Adèle). — Nouveau procédé de diagnostic biologique de la grossesse., *Paris médical*, 23 mai 1931, 21, 496, 999.
- SIMONNET (H).. — Le diagnostic biologique de la grossesse J. Pharin et Chim. 14, 292-351.
- BROUHA (L.). — A propos du dosage biologique de la folliculine. Essai sur la valeur comparée de l'unité rat et de l'unités. souris. 1931, *Bruxelles Médical*, 11, 1117-1179.
- COUDELA (N). — Studio coparativo tra la prova biologica di Brouha et Simonnet e la reazione d'Aschheim-Zondek. 1931, *Rev. ital.-Gyné.* 13-149.

- MAYES (7). — Môle hydatiforme et chorio-épithéliome : nouvelles méthodes de diagnostic et pronostic (*Méd. J. of Australia*) 12 Novembre 1932 p. 603.
- WOOD (J.). — Diagnostic et pronostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome. *B. de la Soc de Chilh*, n° 11, décembre 1932.
- NORON et PIGEAUD. — Diagnostic biologique de la grossesse. *Soc. de Chirurgie de Lyon*, avril 1932.
- BROWN. — Une modification du test de grossesse d'Aschheim-Zondek. *Amer. Journ. Obst.Gyn*, mars 1932.
- BOURG. — Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Soc. clin. des hôpitaux de Bruxelles*, juin 1932.
- LE TULLE. — Le diagnostic précoce de la grossesse par l'examen biologique des urines. *Press. Médicale*, 8 juin 1932.
- FERRO. — Sur la réaction d'Aschheim-Zondek proposée par Engel, pour le diagnostic biologique des tumeurs. *Tumori.*, juillet août 1932.
- BRINDEAU (A.), HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Action des doses connues d'hormones préhypophysaires chez la lapine adulte. *Soc. de Biologie*, 12 novembre 1932, 111, 988, 991.
- BRINDEAU (A.), HINGLAIS (M.). — Contribution à l'étude quantitative de l'hormone préhypophysaire dans les humeurs de la femme enceinte, 17 déc. 1932.
- GERNEZ. — Diagnostic biologique de la grossesse. Etude préliminaire. *Thèse de Lille* 1932.
- FRIEDMANN. — Quantitative observation on the action of extracts of urine of pregnancy. *J. Pharmacol et exp. Therap.*, 45, 7-18.
- BROWNE (J.). — La valeur de la réaction d'Aschheim-Zondek, dans le diagnostic et le pronostic du chorio-épithéliome. *Proceed of Royal Soc. of Med.*, n° 6, octobre 1932.

- JOURAVIEFF. — Môle hydatiforme et chorio-épithéliome. *Gyn. et Obst.*, n° 3, mars 1933.
- PERALTA, RAMOS, VALENTINUZI. — Activité hormonale en présence de môle hydatiforme. *Bull. Obst. et Gyné., de Buenos-Aires*, sept. 1933.
- HELGA, GERBERP. — La réaction d'Aschheim-Zondek, son importance pour le diagnostic des tumeurs. *Revue de Pathologie comparée*, mai 1933.
- DAVEC. — Diagnostic d'un chorio-épithélioma par la réaction biologique. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1933.
- GERNEZ. — Valeur de la réaction de Friedman. A. Brouha. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, oct 1933.
- Mme CHEVREL-BODIN et BRAULT. — Réaction d'Aschheim Zondek et rétention d'œuf molaire. *Soc. d'Obst. de Paris*, déc. 1933.
- MAGATH RANDALL. — Friedmauns Hormone Test for Pregnancy. *Jour. amer. Med. Assoc.*, 1933.
- BRINDEAU et HINGLAIS (H.). — A propos de deux cas de réaction biologique de la grossesse particulièrement précoce. *Bull. Acad. Méd.*, 110, 1933.
- Diagnostic de la grossesse normale, de la môle hydatiforme, de la rétention d'œuf mort. *Press. Méd.*, n° 35, 705-708, 1933.
- JODIN. — Diagnostic biologique pratique de la grossesse. *Médecine pratique*, 20 sept. 1933.
- BARRAS. — Le chorio-épithéliome et la réaction de Aschheim-Zondek. *Semana Médica*, déc. 1933.
- CASTALLO. — Diagnostic précoce du chorio-épithéliome par les tests de l'hormone ovarienne. *Ameri. J of Obst. et Gyn.*, décembre 1933.
- GRANZOW. — Diagnostic du chorio-épithéliome malin. *Zeut für Gyn.*, n° 50, déc. 1933, p. 2.962.

- IKEDA. — Chorio-épithéliome malin. *Zeut f. Gyn.*, n° 44, nov. 1933, p. 2.623.
- MAZER, EDEIKEN. — Valeur de la réaction d'Aschheim-Zondeck, dans le diagnostic et le pronostic du chorio-épithéliome. *American J of Obst. and Gyn*, n° 2, août 1933.
- JALLEY. — Diagnostic de la grossesse par injection d'urines à la lapine. *Thèse Paris* 1933 (Amédée Le Grand).
- CORNIL et ESCARRAS. — Recherches expérimentales sur l'hormone gonadotiope dans l'épithéliome du corps utérin. *Soc. de Biologie*, 10 février 1934.
- Mme CHEVREL-BODIN et BRAULT. — Diagnostic de la grossesse et réaction d'Aschheim Zondeck. *Gaz. Méd. du Languedoc Méditer.*, mars 1934.
- FULCONIS. — Môle hydatiforme et chorio-épithélioma. *Bull. Soc. Obst. Paris*, mars 1934, p. 196.
- NERDEUIL PLASSE et PICAUD. — Môle hydatiforme. *Bull. Socolst Paris*, mars 1934, p. 254.
- REEB, NERSON et KLEIN. — Un taux élevé de gonado-stimuline dans les urines d'une gestante permet-il toujours de conclure à un môle hydatiforme. *Bull. Soc. Obst. Paris*, mars 1934, p. 278.
- PURJE, KESE, COJA. — Môle hydatiforme. *Soc. Biol. Chi.*, février 1934.
- HARTEMANN. — Rétention d'œuf molaire et réaction d'Aschheim Zondeck. *Bull. Soc. Obst. Paris*, mai 1934, p. 377.
- J. BEATTLE. — Un cas de chorio-épithéliome de l'utérus confirmé par le Test de Zondeck Aschheim. *Proceed of Roy Soc. of Med.*, sept. 1934.
- DE GOMÉA. — Contribution à l'étude du chorio-épithéliome. *Gyn. et Obst.*, n° 9-10, 1934.

- LAFARGUE et BOURSIER. — A propos des moyens actuels de diagnostic et de pronostic du chorio-épithéliome de l'utérus. *Bordeaux Chirurg.*, n° 3, juill. 1934.
- LEVENTHAL. — Chorio-épithélioma : diagnostic précoce par la détermination quantitative d'un principe analogue au Lobe Antérieur de l'hypophyse. *J. of Amer. Med. Ass.*, sept. 1934.
- O'SHEA. — Chorio-épithéliome. *Western J. Surg. Obst. Gyn.*, février 1934.
- PEIGHTAL. — Chorio-épithéliome de l'utérus. *Ameri. J. of Obst. and Gyn.*, sept. 1934.
- WINTER. — Les chorio-épithéliomes. *Zeitchuft*, février 1934.
- CARL EHRHARDT. — Diagnostic biologique par l'urine. *Münch Med. Wschr.*, janv. 1934.
- BRINDEAU HINGLAIS H. et HINGLAIS M. — Sur l'existence certaine de plusieurs principes distincts dans le prolan ; présence du prolan B en l'absence de prolan A dans le sérum d'une femme atteinte de môle hydatiforme. *Bull. Soc. Obst.*, 1934, t. XXIII, n° 6.
- BRINDEAU. — Considération sur le môle hydatiforme. *Gaz. Méd. de France*, mars 1934.
- MILLS. — Test de Friedmann pour la gestation, rapport de 213 cas. *Plaida Med. Ass.*, juillet 1935.
- BRINDEAU et HINGLAIS. — Diagnostic biologique du chorio-épithéliome malin chez la femme après expulsion d'une môle hydatiforme. *Soc. de Biol.*, 1935, 46.50.
- LEVI-VALENSI. — Chorio-épithéliome du testicule. *Sem. des hôp. de Paris*, mars 1935, 179-184.
- MAZZA et DE LA COLINA. — Môle hydatiforme et chorio-épithéliome. *Semana Med.*, avril 1935.
- MATHIEU et PALMER. — Diagnostic précoce du chorio-épithéliome par la réaction de Friedman. *Surg. Gyn. et Obst.*, sept. 1935.

- LANTUEJOUL et MICHON. — Diagnostic biologique d'un cas de chorio-épithéliome malin. *C. R. Soc. Nat. de chir.*, oct. 1935.
- MICHON, LANTUEJOUL, HINGLAIS. — A propos d'un cas de chorio-épithéliome malin et son diagnostic biologique. *An. in Presse Medi.*, 6 nov. 1935.
- CHOSSON et DONNET. — Réflexion sur 100 observations de réactions quantitatives de A. Brouha. *An in P.M.*, n° 73, 11 sept. 1935.
- CHOSSON. — Syndrome de pseudo-gestation associé à un fibrome (Test de Friedmann). *An in P.M.*, n° 73, sept. 1935.
- REMLINGER et BAILLY. — Cent réactions de Friedmann pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Maroc Médical*, juillet 1935.
- KOEHLER. — Valeur diagnostique et pronostique de la réaction d'Aschheim Zondeck en cas de môle vésiculiforme et de chorio-épithéliome. *Zentr. f. Gynäk.*, mai 1935.
- NASON. — Application de la réaction de la grossesse de Friedmann pour le diagnostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome. *Kansas Med. Soc. Journal*, mars 1935.
- SPITZER. — Comportement et importance clinique de l'excrétion des hormones gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse dans le cas de chorio-épithéliome après radiothérapie. *Zentr. f. Gynäk.*, avril 1935.
- SHERMAN. — Môle hydatiforme, étude de 78 malades. *Am. J. of Surg.*, février 1935.
- RICARD et ACCARD. — Sur un séminome de l'ovaire. Valeur diagnostique de la réaction de Friedmann. *Press. Med.*, n° 101, déc. 1936.
- DONNET. — Les erreurs de la réaction de Brouha. *Marseille Médic.*, fév. 1936.

- SIMONNET. — Le dosage de la folliculine en clinique. *Bull. Soc. thérapeutique*, 11 mars 1936.
- RUEDIGER. — La réaction d'Aschheim Zondeck pour la grossesse. *California a West Med.*, mars 1936.
- SCHÆNNECK. — Réactions quantitatives de Friedmann pour la môle hydatiforme ou les vomissements de la grossesse. *Amer. Journal of Obst.*, juillet 1936.
- SERDARIS. — Technique et interprétation des réactions biologiques pour le diagnostic de la grossesse normale et pathologique. *Paris Médical*, 8 février 1936.
- VAYSSIÈRE et DONNET. — De la détection biologique des hormones gravidiques. *Marseille Méd.*, 15 février 1936.
- GRIGORIN-PURJE. — Môle hydatiforme (étude hormonale). *Endocrino Gynecol. obstetri.*, n° 3, mars 1936.
- CHAMORRO. — Diagnostic hormonal de la môle vésiculaire et du chorio-épithéliome de l'utérus. *Rev. Espanola Obs. y Gyne.*, janv. 1936.
- BROUHA et KRIKELKA. — A propos de quelques cas de môle hydatiforme. *Bruxelles Médical*, février 1936, p. 648-652.
- FEENDERS. — Môle hydatiforme chez une femme de 55 ans. *Zentr. f. Gynäk*, 26 sept. 1936.
- GARBER YOUNG. — Chorio-épithéliome précoce naissant d'un môle hydatiforme. *Ame. Journ. Obst. a Gynec.*, août 1936.
- HINGLAIS H., HINGLAIS M. — Diagnostic précoce du chorio-épithéliome malin post-molaire. *La Médecine*, sept. 1936.
- SUZOR. — Le chorio-épithéliome, ses causes, sa fréquence, ses symptômes. Applications des méthodes biologiques pour en faire le diagnostic. *Rev. Méd. Franç.*, juin 1936, n° 6.
- CREW. — Réaction d'Aschheim Zondeck dans la puerpéralité. *Brit. med. Journal*, 22 février 1936.

- HEIM. — Recherches quantitatives concernant le problème du prolan. *Arch. f. Gynäk*, avril 1936.
- ITO HAYAZU. — Sur l'hormone gonadotrope de l'urine des femmes enceintes. *Zentr. f. Gynäk*, février 1936.
- LAMELIN. — Môle hydatiforme et réactions biologiques de la grossesse. *Journ. Sc. Méd. Lille*, 12 juillet 1936.
- LAZARD KLIMAN. — Réaction d'Aschheim Zondeck pour le diagnostic précoce du chorio-épithéliome. *Western J. Surg. Obst. a Gynecol.*, mars 1936.
- FERESTEN. — Résultats sur 1600 réactions d'Aschheim Zondeck. *Endocrinology*, vol. 21, janv. 1937.
- KELLY WOODS. — Etude quantitative de la réaction de la grossesse de Friedmann. *The Journ. A.M.A.*, 20 fév. 1937.
- SIMONNET. — Le diagnostic hormonal de la grossesse. *Journées méd. Paris*, p. 372-380, 1937.
- REGANEY. — Le diagnostic biologique de la grossesse. *Schweiz Med. Woch.*, 19 juin 1937.
- FREDRIKSON. — Trois cas de chorio-épithéliome. Sur la quantité du prolan dans l'urine en cas de chorio-épithéliome. *Acta obst. et gynec. Scan.*, vol XVII, 1937.
- GERNEZ. — Intérêt des dosages hormonaux répétés pour le pronostic et la conduite à tenir dans les suites molaires. Soc. obst. et gyn., Paris, février 1937.
- LAZARUS BARLOW. — L'épreuve de Friedmann au cours de la môle hydatiforme et chorio-épithéliome. *Brit. Med. Journ.*, 9 janv. 1937.
- MATHIEU. — Môle hydatiforme et chorio-épithéliome. Une étude de cinq ans. *Surg. Gyn. a Obst.*, juin 1937.
- ZONDECK. — Hormone gonadatrope pour le diagnostic du chorio-épithéliome. *J. Am. Med. Ass.*, 20 février 1937.

- BRINDEAU, HINGLAIS H., HINGLAIS M. et MERGER. — Diagnostic précoce (8^e semaine) d'une complication maligne post-molaire par la méthode de la courbe hormonale de Brindeau, Hinglais. *Mem. Acad. de Chir.*, 26 mai 1937.
- CREW. — Remarques provenant d'un laboratoire pour le diagnostic de la grossesse. *Amer. Journ. Obst. a Gyn.*, juin 1937, n° 6.
- DANILOW. — Sur la question de la modification de la réaction de grossesse d'Aschheim Zondeck. *Zent. f. Gynäk*, 6 mars 1937, n° 10.
- EVANS et WONDER. — Hormone gonadotrope dans le sang et dans l'urine de la grossesse au début. *J. Am. Med. Ass.*, 23 janvier 1937.
- HEIM. — Hyperprolanurie et pathologie de la grossesse. *Zent. f. Gynäk*, 2 janvier 1937.
- MULL et UNDEWOOD. — Evaluation de l'emploi pratique de la réaction de grossesse d'Aschheim Zondeck. *Amer. Journ. Obst. a Gynecol.*, mai 1937.
- KELLER et LIMPACH. — Résultats d'apparence contradictoires de la réaction biologique de la grossesse observés dans un cas de chorio-épithéliome. *Gyneco. et Obst.*, mars 1938.

TABLE DES MATIERES

Introduction.	9
Historique.	13
Description de la méthode.	19
Intérêt diagnostique et pronostique dans la môle hydatiforme.	29
Intérêt diagnostique et pronostique dans le chorio- épithéliome.	43
Conclusions.	53
Bibliographie.	57



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



